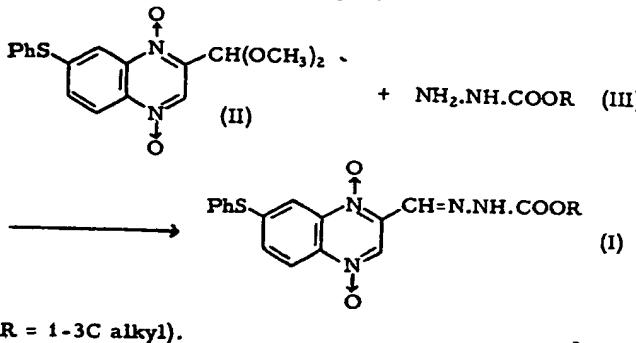


75397 C/43 B02 C02 D13 CIBA 14.01.76
CIBA GEIGY AG *CH-619-460
14.01.76-CH-000394 (30.09.80) A23k-01/16 C07d-241/52
Alkoxy carbonyl-amino-imino-substd. quinoxaline di-oxide derivs.
prodn. - from corresp. acetal and hydrazino-formic ester, useful as
animal growth stimulant

Prodn. of new quinoxaline derivs. of formula (I) comprises
reacting the acetal (II) with hydrazino-formic ester (III) at
30-65°C in presence of strong, aq. acid in methanol.



BC(6-D6, 12-L9) D(3-G1). 2

22

USE

(I) are growth stimulants for animals, esp. pigs and poultry. They are typically incorporated into feeds at 1-500 ppm.

DETAILS

A typical feed additive compsn. comprises 0.15 pts. (I), 49.85 pts. bolus alba and 150 pts. standard ration for poultry, pigs and ruminants. When mixed with 5800 pts. standard feed this additive gave a final compsn. contg. 25 ppm (I).

EXAMPLE

A mixt. of 94g (II), 27.1g (III; R = methyl) and 43.7 ml 25% aq. HCl in 600 ml methanol was refluxed then solids filtered off. The yield of (I; R = methyl) was 87.7g (86.5%), decomposing at 235°C. (4pp1251)

CH-619460

75422 C/43 B04 D16 S03 X25 PLAC 26.03.79
MAX PLANCK GES WISSENSCH (COUL) *DT 2911-867
26.03.79-DT-911867 (16.10.80) C12m-01/34 C12n-09/22 C12n-15
G01n-33/54

Seminal plasma ribonuclease - for selective nucleolysis of non-native RNA

B(4-B2C3, 12-K4) D(5-A2). 2

23

PREPARATION

(I) is obtd. by subjecting dialysed seminal plasma to affinity chromatography using a support contg. non-hydrolysable analogue of the RNase substrate or native RNA. This is pref. preceded by chromatography on an anion exchanger and then a cation exchanger, opt. followed by gel chromatography of the fraction not adsorbed by the cation exchanger.

The affinity-chromatographic medium is pref. ^{5'}-(p-aminophenylphosphoryl)-2'(3')-uridine phosphate-agarose (AUPA), elution being effected with a soln. with a high ionic strength and/or acid pH.

EXAMPLE

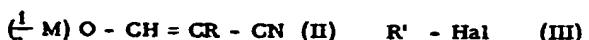
Bovine semen was centrifuged, dialysed against tris-HCl (pH 7.4), and applied to a column of "DEAE-Sephadex". The non-adsorbed fraction was applied to a column of "CM-Sephadex" and eluted with a 0.09 M NaCl gradient in tris-HCl (pH 7.4). The fractions corresp. to the 3rd and 4th peaks were combined, dialysed against H₂O and freeze-dried. The crude prod. was subjected to gel filtration in "Sephadex G-75" and the active fractions were combined, dialysed against H₂O and freeze-dried. (14pp367) DT2911867

75429 C/43 B05E19 DYNIN 29.03.79
DYNAMIT NOREL AG *DT 2912-345
29.03.79-DT-912345 (16.10.80) C07c-121/34
Beta:alkoxy-acrylonitrile derivs. prepn. - by reacting a beta:hydroxy-acrylonitrile salt with halo:organic cpd.

B(6-H, 7-H, 10-A15) E(6-H, 7-H, 10-A15). 3

24

q = 1-4) comprises reacting an alkali or alkaline earth metal salt (II) of a β -hydroxyacrylonitrile deriv., with a halo cpd. of formula (III) at elevated temps.



(a = 1 when R is an alkali metal and a = 2 when M is an alkaline earth metal; Hal is Cl, Br or I).

Reaction is in the presence of a basic cpd. of the alkali(ne earth) metal as a stabiliser.

USES

(I) are used in the prepn. of heterocyclic cpds., such as cytosine, 3-amino-4-alkylpyrazoles, 2,4-diamino-5-alkyl pyrimidines and 2,5-dialkyl-4-amino-pyrimidines, which are of use in the pharmaceutical and dyestuffs industries.

ADVANTAGES

(I) are obtd. in high yield by a simple and economic process.

DETAILS

DT2912345



Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

619 460

21 Gesuchsnummer: 394/76

23 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 14.01.1976

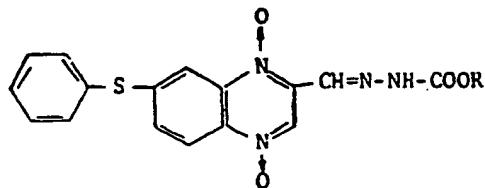
24 Patent erteilt: 30.09.1980

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1980

22 Erfinder:
Wolfgang Schmid, Therwil
Dr. Urs Burckhardt, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxid-Derivaten.

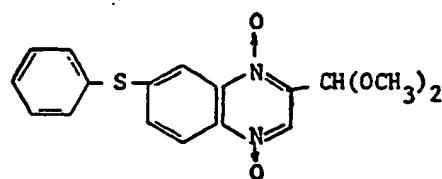
57 Es werden neue Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate der Formel



in welcher R die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65 °C.

Die Verbindungen besitzen wertvolle Eigenschaften zur Förderung des Wachstums von Haus- und Nutztiere. Für ihre Verwendung in der Praxis können sie zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen in anwendungskonforme Kompositionen von flüssiger oder fester Form überführt werden. So sind sie beispielsweise für die Herstellung von konzentrierten Premix-Zubereitungen zur Vermischung mit Standardfutter oder von fertigen Endfuttermischungen geeignet.

in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, hergestellt durch Umsetzung von Chinoxalin-di-N-oxiden der Formel

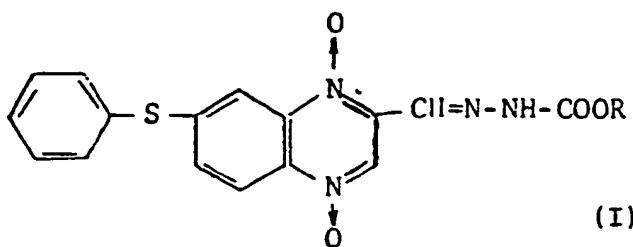


mit Hydrazinoameisensäureestern der Formel

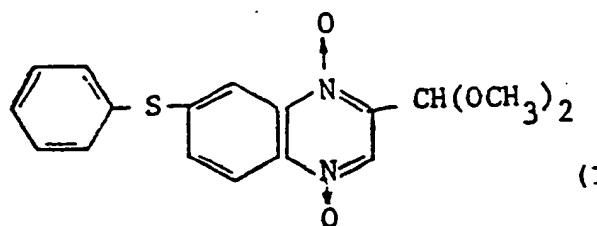


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxiden der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chinoxalin-1,4-di-N-oxid der Formel II



mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III

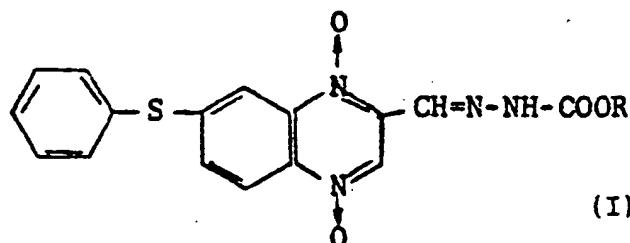


in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C umsetzt.

2. Beifuttermittel, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 zusammen mit inerten Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate mit wachstumsfördernder Wirkung bei Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie vorzugsweise bei Geflügel und Beifuttermittel diese Verbindungen als Wirkstoffe enthaltend.

Die neuen Chinoxalin-di-N-oxide entsprechen der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.

Die Wirkstoffe können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulvern, Pellets, Bolusen und Kapseln peroral, aboralsal oder via Injektion den Tieren direkt und zwar als Einzeldosis wie auch wiederholt verabreicht werden. Die Wirkstoffe bzw. sie enthaltende Gemische können auch dem Futter oder den Tränken zugesetzt werden oder in sogenannten Futtervermischungen enthalten sein.

Die Chinoxalin-di-N-oxid-derivate der allgemeinen Formel I lassen sich entweder in Form einer konzentrierten Premix zur Vermischung mit einem Standardfutter oder als fertige Futtermischung, welche direkt an die Tiere verfüttert wird, anwenden.

Eine geeignete Premix ist z. B. eine Mischung eines Chinoxalin-di-N-oxid-derivates der allgemeinen Formel I mit Kaolin, Kalk, Aluminiumoxid, gemahlenen Muschelschalen, Bolus Alba, Aerosil, Stärke oder Lactose.

10 Zur Herstellung einer Futtermischung, welche die aktive Komponente in einer Konzentration zwischen 1 und 500 ppm enthält, werden die nötigen Mengen der Premix mit der entsprechenden Menge eines handelsüblichen Standardfutters für Geflügel, für Schweine oder Wiederkäuer gründlich vermischt.

15 Der Futtermischung können noch weitere Stoffe, die das Tiergewicht und Tierwachstum günstig beeinflussen, beige-mischt werden.

1) Antibiotika z. B.

20 Penicillin (und deren Derivate)

Cephalosporin (und deren Derivate)

Chloraamphenicol

Tetracycline

Rifamizin

Oxytetracyclin

Nigericin

Parvulin

Spiramycin

Flavomycin

30 Neomycin

Thiopeptin

Tylosin

Lincomycin

Bacitracin (und deren Salze)

35 Pyrrolnitrin

Myxim

Streptomycin

2) Sulfonamide z. B.

40 Sulfisoxazol = N-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)-sulfanilamid

Sulfaipyrazin = N-2-Pyrazinylsulfanilamid

Sulfadimethoxidiazin = 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin

Sulfamerazin = N-(4-Methyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamid

45 3) Nitrofurane z. B.

Furoxan = 3-(5-Nitrofurfurylidenamino)-2-oxazolidinon

Carofur = 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]pyridazin

Altafur = 5-Morpholinomethyl-3-(5-nitrofurfurylideneamino)-2-oxazolidinon

50 Payzon

Nitrofurantoin

Furaclantin

Furazolidon

55 4) Diaminopyrimidine z. B.

Trimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxibenzyl)-pyrimidin

Dimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-pyrimidin

60 Pyrimethamin = 2,4-Diamino-5-(p-chlorphenyl)-6-äthyl-pyrimidin

5) Hydroxychinoline z. B.

65 Sterosan = 5,7-Dichloro-2-methyl-8-quinolinol

Vioform = 5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol

Hydroxichinolincarbonsäure

Hydroxinaphthidincarbonsäure

Nalidixinsäure
Oxolinsäure

6) halogenierte Hydroxydiphenyläther z. B.
Irgasan DP 300 = 2-Hydroxi-4,2',4'-trichlor-diphenyläther
Nitrohydroxidiphenyläther
halogenierte Salicilsäureanilide

Triarylmethylimidazone z. B.
Clotrimazol = diphenyl-o-dichlorphenyl-imidazolyl(1)-methan Vitamine
3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron
2-Mercaptoimidazol
Äthoxylierte Alkohole
2-Brom-5-nitrothiazol
Guanidine
N-subst.-aminoxyessigsäuren
β-Nitropropionsäure
Phenylcyclopropylamin
Thiabendazol (2-[4-thiazolyl]-benzimidazol)
Piperazin und deren Salze
Benzodiazepionderivate
Dihydroxydiphenylsulfide
4,5-Dihydroxy-2,4,6-octatrienicarbonsäuren
2-Formyl-4-chlorphenoxyessigsäuren
geradekettige aliphatische Alkohole
Chlormazin (2-chlor-10-[3-dimethylaminopropyl]-phenothiazin)
Aspirin (2-Acetysalicylsäure)

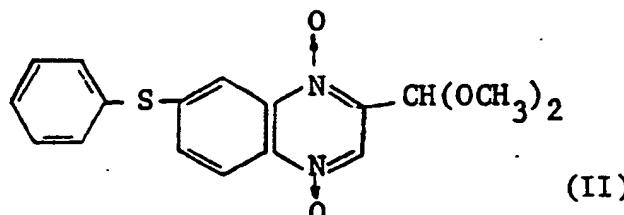
Auxine z. B.
Auxin a = (3,5-di-sec. butyl- α , β -d-trihydroxy-1-cyclopentenyl-valeriansäure)
Auxin b = (3,5-di-sec. butyl-d-hydroxy- β -oxo-1-cyclopentenyl-valeriansäure);

ebenfalls können Mineralsalze, Aminosäuren, wie auch Anthelmintika oder Coccidiostatika beigemischt werden.

Die neuen Wirkstoffe der Formel I besitzen ausgezeichnete wachstumsfördernde Eigenschaften für die Aufzucht und Mast von Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie vorzugsweise bei Geflügel.

Ähnliche Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate sind aus der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 344 314 und aus der USA-Patentschrift Nr. 3 371 090 bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man das Chinoxalin-1,4-di-N-oxid der Formel II



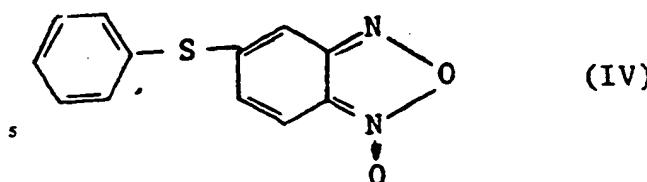
mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III



in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C umsetzt.

Der Ausgangsstoff der Formel II kann erhalten werden, indem man Benzofuran der Formel IV

3

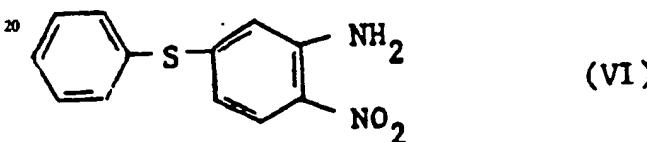


und Methylglyoxal-dimethylacetal der Formel V



in Gegenwart von Ammoniak in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 0 bis 15°C umgesetzt. Vorteilhafterweise kann die Reaktion in Dimethylformamid durchgeführt werden.

Der Ausgangsstoff der Formel IV kann erhalten werden, wenn man die Verbindung der Formel VI



25 in Gegenwart von Kaliumhydroxid mit Natriumhypochlorit bei 10 bis 40°C, vorzugsweise bei 20°C reagieren lässt.

Beispiel

30 Herstellung von Methyl-3-[6'-phenylthio-chinoxalin-3'-yl-methyliden]-carbazat-N¹,N⁴-dioxid
94 g 6-Phenylthio-3'-dimethoxy-methyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid werden zusammen mit 27,1 g Hydrazinoameisensäure-remethylester und 43,7 ml 25%ige, wässrige Salzsäure in 35 600 ml Methanol unter Rückfluss erhitzt. Man nutschte heiss ab und erhält 87,8 g (= 86,5% der Theorie) Methyl-3-[6'-phenylthio-chinoxalin-3'-yl-methyliden]-carbazat-N¹,N⁴-dioxid, das sich bei 235°C zersetzt.

40 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

a) 6-Phenylthio-3-dimethoxymethyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid
97,6 g 5-Phenylthio-benzofuran, 52 g Methylglyoxal-dimethylacetal und 250 ml Dimethylformamid gibt man in einen Sulfierkolben und kühlte auf 0°C bis 5°C ab. Dann leitet man während 60 Minuten wasserfreies Ammoniak ein und lässt das Gemisch mit KOH-Trockenrohr sechs Tage stehen, nutschte ab, digeriert mit Äthanol und trocknet. Man erhält 71,8 g (= 52,5% d. Theorie) 6-Phenylthio-3-dimethoxymethyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid vom Schmelzpunkt 126–128°C.

b) 2-Nitro-5-phenylthio-anilin
86 g 2-Nitro-5-chloranilin löst man in 400 ml Äthanol und erwärmt auf 70°C Innentemperatur. Dazu tropft man eine Lösung von 30,5 g Kaliumhydroxid und 60,5 g Thiophenol in 300 ml Äthanol. Die Reaktion verläuft exotherm. Dann röhrt man bei gleicher Innentemperatur über Nacht nach. Die erhaltene Mischung röhrt man in Eiswasser ein, nutschte den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um. Man erhält 98,1 g (= 80% der Theorie) 2-Nitro-5-phenylthioanilin vom Schmelzpunkt 115–117°C.

c) 5-Phenylthio-benzofuran
Zu einer Lösung von 5,6 g Kaliumhydroxid in 200 ml Äthanol und 12,3 g 2-Nitro-5-phenylthioanilin tropft man unter ständigem Rühren bei ca. 20°C Innentemperatur 60 ml Natriumhypochloritlösung (13%ig) hinzu. Nach beendigter Zugabe

führt man 1/2 Stunde nach, nutzt das ausgefallene Produkt ab und wäsch es mit 200 ml Wasser. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 10 g (= 82% der Theorie) 5-Phenylthiobenzofuroxan vom Schmelzpunkt 79–80°C.

Pastenförmige Wirkstoffkonzentrate

Solche halbfesten oder öligen Wirkstoffkonzentrate haben beispielsweise folgende Zusammensetzung:

a)	40	Teile	Wirkstoff
	10	Teile	Bolus alba
	2	Teile	Natrium-ligninsulfonat
	0,2	Teile	Natriumbenzoat
	1,0	Teile	Carboxymethylcellulose
	46,8	Teile	Wasser
b)	30	Teile	Wirkstoff
	70	Teile	Arachidöl (Erdnussöl)

Die Wirkstoffe werden mit den Trägerstoffen, Verteilungsmitteln und sonstigen Zusatzstoffen feinst (Teilchengröße z. B. 5–10 Mikron) vermahlen.

Die erhaltenen homogenen Konzentrate werden mittels einer Tränkpistole an Haus- und Nutztieren verabreicht.

Futterzusatzmittel

Zur Herstellung von je 6000 Teilen Endfutter mit a) 25 ppm, b) 50 ppm, c) 200 ppm, d) 400 ppm wurden folgende Futtervermischungen hergestellt.

a)	0,15	Teile	Wirkstoff
	49,85	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
s b)	0,30	Teile	Wirkstoff
	44,70	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
10 c)	1,2	Teile	Wirkstoff
	43,8	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
15 d)	2,4	Teile	Wirkstoff
	47,6	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer

20 Die angegebenen Wirkstoffe werden entweder direkt den Trägerstoffen zugemischt oder z. B. in Chloroform gelöst auf die Trägerstoffe aufgezogen. Anschliessend mahlt man zur gewünschten Teilchengröße von z. B. 5–10 Mikron. Diese Futtervermischungen werden mit 5800 Teilen Standardfutter vermischt oder zu 6000 Teilen Fertigränken verarbeitet. Außerdem können diese Futtervermischungen zu 6000 Teilen Standardfutter pelletiert werden (Futterpellets).

Obgenannte Futtervermischungen zeigen bei Huhn, Schwein und Wiederkäuer eine deutliche wachstumssteigernde Wirkung
 30 im Vergleich zu den Kontrolltieren, die mit den entsprechend gleichen Futtervermischungen und Formen ohne Wirksubstanz gefüttert werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.